



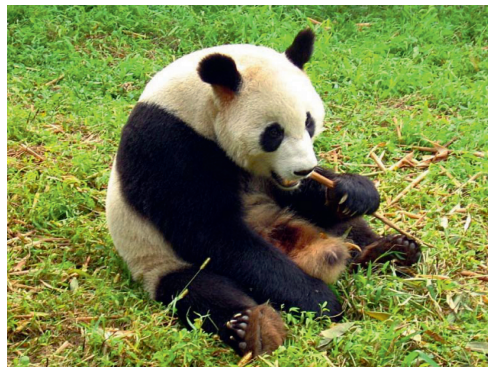
SOMMAIRE DES BRÈVES

- 157 • Histoire du panda à travers les âges
- 158 • Les secrets des mouches à viande
- 158 • L'embryon en technicolor
- 159 • La variabilité de réponse aux anticoagulants oraux, une conséquence de la sélection naturelle
- 159 • Les moineaux mexicains se clochardisent
- 160 • Union thérapeutique fructueuse dans le syndrome métabolique
- 160 • La nicotine : mécanisme d'induction de la fibrogénèse
- 161 • Les anonymes dévoilés...
- 161 • Le miracle des souris malentendantes
- 162 • ICOS, une nouvelle cible thérapeutique contre le cancer
- 162 • Fin de tripartite et retour du scrutin majoritaire
- 163 • Fraude scientifique : les chiffres
- 164 • Les iPS dérivées de lymphocytes T ont une excellente mémoire antigénique

> En 2010, le décryptage du génome d'*Alluropoda*

melanoleuca, le panda géant, ce trésor national chinois à l'allure débonnaire, avait permis de comprendre pourquoi cet animal, presque exclusivement mangeur de bambou, était devenu herbivore. La perte du gène TIR1, devenu pseudogène, lui a fait perdre l'un des cinq sens gustatifs, l'umami (le « délicieux » en japonais), qui rend les viandes savoureuses. Mais on en sait encore plus aujourd'hui sur les affinités gourmandes de cette mascotte du *World Wildlife Fund* : une récente publication a montré qu'elle possède les homologues des gènes *Tas2r3* et *Tas2r49* humains, codant pour les récepteurs du goût amer et qu'au moins un de ces deux gènes a subi une sélection directionnelle. Pourquoi cette sélection ? Est-ce en raison de l'importante consommation de bambous du panda ? Il faudrait rechercher si la taxiphylline¹ - ce glycoside cyanogénique présent dans les bambous - est un ligand pour les récepteurs de l'amer. Si oui, les récepteurs du panda seraient peut-être devenus suffisamment sensibles pour doser la teneur des pousses et des feuilles des différentes espèces de bambou (*Fargesia spathacea*, *Sinarundinaria fangiana*) afin d'éviter toute intoxication. Évidemment, les chercheurs de l'institut de zoologie de Beijing ne se sont pas contentés d'étudier les gènes

Histoire du panda à travers les âges



Giant panda © Wikimedia Commons
« Ils se tiennent là, assis, mâchant du bambou de dix à onze heures par jour »
Stephen J. Gould, dans : *Le Pouce du Panda*.

animal préféré depuis ses origines jusqu'à nos jours. Pour y parvenir ils ont comparé les génomes de 34 pandas géants à partir des trois groupes - répartis dans trois

régions de forêts à la végétation luxuriante - et séparés les uns des autres : les QIN (montagnes de Quiling), les MIN (de Minshan) et les QXI (dispersés dans les régions voisines de

Quinglai-Xiaoxiangling-Liangshan). Leur diversité génétique est encourageante. Les premiers pandas étaient omnivores et vivaient dans des habitats marécageux et dépourvus de bambous. Il y a trois millions d'années, la modification du crâne et des dents atteste de leur changement d'alimentation et coïncide avec la pseudogénéisation du gène *Tas1r1*. Par la suite deux goulots d'étranglement et une nouvelle expansion démographique sont survenus. Depuis 4 000 ans environ, la population

des QIN a commencé à décliner en raison de la réduction de leur territoire du fait de l'expansion des populations humaines. Mais grâce aux pouponnières de pandas qui se sont développées durant ces dernières années, les chercheurs envisagent des réintroductions d'animaux conçus et élevés en captivité et restent optimistes pour l'avenir de l'espèce. ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

simimone.gilgenkrantz@gmail.com

1. Gilgenkrantz S. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 6.
2. Zhao S, et al. *Nat Genet* 2012 ; 45 : 67-71.
3. Wang J, et al. *Nature* 2010 ; 463 : 311-7.

¹ Hydrolysés en présence d'enzymes, les glycosides cyanogéniques produisent de l'acide cyanhydrique (HCN), une substance hautement toxique. Leur teneur diffère selon les conditions de culture des plantes qui en contiennent.

Les secrets des mouches à viande

d'autres sont encore inconnues : on en découvre de nouvelles, telle cette grenouille, *Rhacophorus helenae*, de la famille des Raphocoridae, observée récemment dans les forêts du Sud Vietnam [1]. Quand surviennent des épidémies, comment dénombrer les cadavres et trouver l'agent pathogène à l'origine de leur disparition ? C'est à partir de cette problématique qu'une idée ingénieuse est venue à un chercheur français, Sébastien Calvignac-Spencer, qui travaille à l'Institut Robert Koch de Berlin. Ses résultats, qui viennent d'être publiés [2], ont eu les honneurs de commentaires dans les grandes revues scientifiques [3]. Le principe en est simple : au lieu de parcourir les forêts tropicales, il suffit de capturer des mouches à viande (*Calliphoridae* ou *Sarcophagidae*) qui pullulent dans ces régions, d'en extraire l'ADN et d'identifier des fragments d'ADN (à partir des bases de données) pouvant correspondre à celui de cadavres d'animaux dont elles se sont nourries. Chez les diptères, la digestion étant assez rudimentaire, il est possible de retrouver - outre l'ADN de la mouche - de longs fragments de plusieurs centaines de bases, et de reconstituer le génome de diverses espèces de mammifères vivant dans ces biotopes difficilement accessibles. Sébastien Calvignac-Spencer a mis son idée en pratique dans deux lieux-refuges de nombreux mammifères menacés d'extinction : (1) dans le parc national Taï, en Côte d'Ivoire, qui

> Comment effectuer une surveillance de la biodiversité, surtout dans les forêts tropicales denses ? De nombreuses espèces sont menacées,

renferme une des dernières forêts primaires d'Afrique, et (2) dans le parc national de Kirindy Mitea à Madagascar. En Afrique, il a ainsi trouvé des séquences d'ADN de 22 espèces (rongeurs, amphibiens, oiseaux, chauve souris, primates dont un cercopithèque diane, espèce menacée, ainsi qu'une antilope très rare, *Cephalophus jentinki*). À Madagascar, un tanrec, petit herbivore voisin du



Sarcophaga carnaria
©Wikimedia Commons

herisson (*hedgehog* en anglais), un fossa, gros mammifère carnivore ressemblant à un puma, deux lémurins et un oiseau (un rale d'eau : *Rallus madagascariensis*). Ce travail remarquable met évidemment en valeur cette méthode de recherche qui va

se poursuivre et sera sans doute reprise par d'autres. Une autre méthode a été utilisée au Vietnam : la recherche d'ADN de mammifères dans l'estomac des sangsues [4]. Décidément, des boues d'épuration [5] aux charognes, la recherche se tourne désormais vers l'exploitation des déchets... ♦

Simone Gilgenkrantz

médecine/sciences

simone.gilgenkrantz@gmail.com

> En 2007, m/s publiait deux Nouvelles : l'une, de Jérôme Collignon et Aitana Perea-Gomez, rapportait les résultats d'une étude révélant des différences marquées entre les blastomères d'un embryon précoce, plaidant pour une régionalisation précoce de l'embryon de souris [1]. Dans la seconde, Jean Livet nous présentait ses souris transgéniques *rainbow* aux cerveaux multicolores [2]. Ce système très puissant d'analyse clonale permet aux cellules d'un tissu donné de faire un choix aléatoire d'expression entre plusieurs XFP (protéines fluorescentes de couleur variée). Il est basé sur le système de recombinaison *Cre/lox* inducible, la conception astucieuse des transgènes offrant à la recombinase un choix entre plusieurs possibilités de recombinaison, conduisant ainsi à différentes configurations finales (et donc à une multitude de couleurs). L'association des approches décrites dans ces deux Nouvelles permet aujourd'hui à l'équipe de K. Eggan (*Harvard University*, Cambridge), en collaboration avec K. Loulier et J. Livet, de confirmer que chez la souris, les blastomères d'un embryon 4-cellules ne participeront pas de façon équivalente au trophoctoderme (futur placenta) et à la masse interne (futur embryon), ségrégation cellulaire qui caractérise le stade blastocyste [3]. Pour identifier cette non-équivalence des blastomères, les zygotes ont été isolés de souris transgéniques pour une construction complexe (*array tandem*) de cinq transgènes, chacun hébergeant trois séquences (flanquées de séquences *lox*) codant chacune pour une couleur permettant donc une combinaison maximum de 21 couleurs après l'action de la *Cre* (croisement avec des souris *CAGGS : Cre-ER^{TM2}*).

1. Rowley JLL, et al. *J Herpetol* 2012 ; 46 : 480-7.
2. Calvignac-Spencer S, et al. *Mol Biol* 2013 ; doi : 10.1111/mec.12183.
3. Yong Ed. *Nature News* doi : 10.1038/nature.2013.12147.
4. Schnell IB, et al. *Curr Biol* 2012 ; 22 : R262-R263.
5. Chouari R, et al. *Microb Ecol* 2010 ; 60 : 272-81.

1. Collignon J, Perea-Gomez A. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 679-81.
2. Livet J. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 1173-6.
3. Tabansky I, et al. *Curr Biol* 2013 ; 23 : 21-31.

L'embryon en technicolor

Ces zygotes ont été cultivés *in vitro* et la *Cre* induite au stade 4-cellules ou 8-cellules ; le développement des embryons s'est poursuivi jusqu'au stade de blastocyste tardif. L'analyse de ces embryons a été faite par microscopie confocale, et une analyse statistique rigoureuse a confirmé le lien une couleur-un blastomère et éliminé les biais expérimentaux possibles.

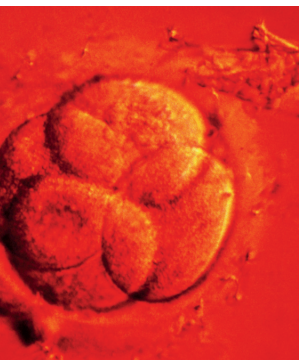
Un biais de ségrégation entre masse interne et trophoctoderme est détectable dans 40 % des embryons. Ce biais ne semble pas expliqué par la situation

« spatiale » des blastomères par rapport aux plans de clivage du zygote, ce que suggérait l'équipe de M. Zernicka-Goetz [1], mais plusieurs mécanismes possibles de non-équivalence des blastomères peuvent intervenir. L'étude permet également de suivre la contribution de ces différents clones aux tissus d'embryons plus âgés et de confirmer l'hétérogénéité de leur contribution. Cette superbe plongée colorée dès l'origine de la vie nous prouve toute la puissance de l'analyse clonale et confirme ce que de multiples analyses *single cells* démontrent jour après jour, il n'y a pas deux cellules identiques. ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr





La variabilité de réponse aux anticoagulants oraux, une conséquence de la sélection naturelle

> **La diversité génétique des populations humaines actuelles résulte de l'action de différences forces évolutives, comme la sélection naturelle, qui a joué un rôle déterminant dans la répartition des variants génétiques impliqués dans l'adaptation de l'homme à son environnement chimique. Certains de ces variants génétiques sont également impliqués dans la**

susceptibilité aux maladies ou dans la réponse aux médicaments. Des signatures de sélection naturelle peuvent ainsi être mises en évidence dans les régions génomiques qui contiennent des gènes impliqués dans ces traits, comme cela a pu être démontré dans une étude récente de la région génomique du gène *VKORC1* (vitamine K époxyde réductase) [1]. Ce gène code pour la cible pharmacologique des anticoagulants oraux de type antivitamine K (AVK), tels que la warfarine ou l'acénocoumarol, qui sont largement utilisés dans le traitement de la maladie thromboembolique veineuse ; il existe une très grande variabilité interindividuelle de réponse à ces molécules. Une part importante (30 %) de cette variabilité de réponse est expliquée par un polymorphisme (1639G > A) situé dans le promoteur du gène *VKORC1* [2]. L'étude, conduite dans les 52 populations du panel HGDP-CEPH (*human genome diversity cell line panel*) [3], montre que l'allèle 1639A, associé à une sensibilité accrue au traitement, a augmenté en fréquence jusqu'à atteindre quasiment une fixation sous l'action d'une sélection positive dans les 17 populations d'Asie de l'Est. La signature moléculaire de cette sélection n'est retrouvée dans aucune autre

> **C'est en observant les becs des pinsons des îles Galapagos que, pour la première fois, Charles Darwin a supposé qu'une espèce initiale s'était « modifiée à des fins différentes ». Les oiseaux possèdent en effet une capacité d'adaptation remarquable, même dans leur comportement, qu'il s'agisse de changements de destination dans leurs migrations [1] ou de lutte contre les exoparasites [2]. Une étude amusante vient d'être réalisée sur des moineaux au Mexique, *Passer domesticus* et *Carpodacus mexicanus*, deux espèces aussi bien adaptées à la vie citadine qu'au milieu rural. Vivant en bandes, ils sont souvent infestés d'acariens parasites qui se multiplient dans leurs nids et risquent de leur transmettre des endoparasites. Sur le campus de l'UNAM (université nationale autonome du Mexique), les chercheurs ont remarqué que les oiseaux semblaient porter une attention**

particulière aux mégots de cigarette et qu'ils les emportaient dans leurs nids. Les nids ont donc été examinés et des mégots ont été retrouvés dans presque tous les nids (jusqu'à 48 mégots dans un nid de roselins). Or, en milieu rural, des feuilles de plantes du genre *Nicotiana* tapissent les nids de nombreuses espèces mexicaines et il est bien connu que la nicotine est un excellent répulsif. Les citadins auraient-ils compensé l'absence de nicotine par des mégots qui en seraient imprégnés ? C'est effecti-

vement ce que les chercheurs ont démontré, en récoltant les parasites des nids grâce à un entonnoir de Berlèse^{1*} : sur 27 et 28 nids de moineaux et de roselins respectivement, le nombre des parasites récoltés est inversement proportionnel à la quantité des mégots présents. Pour confirmer leur observation, les chercheurs ont mis des acariens en présence de pièges à chaleur recouverts soit d'acétate de cellulose vierge, soit de restes de cigarettes usagées : incontestablement, les pièges avec filtres usagés ont attiré deux fois moins d'arthropodes que les autres. Alors, Marlboro ou Gitane ? Que préfèrent les petits à la sortie de l'œuf ? ♦

**Blandine Patillon
Emmanuelle Génin
Audrey Sabbagh**

Inserm UMR 946, IRD UMR 216, Paris, France

✉ audrey.sabbagh@parisdescartes.fr

Les moineaux mexicains se clochardisent

vement ce que les chercheurs ont démontré, en récoltant les parasites des nids grâce à un entonnoir de Berlèse^{1*} : sur 27 et 28 nids de moineaux et de roselins respectivement, le nombre des parasites récoltés est inversement proportionnel à la quantité des mégots présents. Pour confirmer leur observation, les chercheurs ont mis des acariens en présence de pièges à chaleur recouverts soit d'acétate de cellulose vierge, soit de restes de cigarettes usagées : incontestablement, les pièges avec filtres usagés ont attiré deux fois moins d'arthropodes que les autres. Alors, Marlboro ou Gitane ? Que préfèrent les petits à la sortie de l'œuf ? ♦

Simone Gilgenkrantz
médecine/sciences

✉ simsimone.gilgenkrantz@gmail.com

¹ Sorte de tamis en entonnoir pour recueillir la petite faune du sol.



© Le monde du tabac



© Inserm - Patrice Latron

> **L'obésité est souvent associée au diabète de type 2.** Le *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) produit par l'intestin représente un traitement efficace du diabète en

contrôlant la glycémie sans risque d'hypoglycémie. Il diminue aussi le poids, mais dans de faibles proportions. Les œstrogènes sont également actifs sur le diabète et l'obésité en diminuant l'appétit et en augmentant la dépense énergétique. Cependant, leur utilisation clinique n'est pas possible du fait de leurs effets féminisants et tumorigéniques. Finn *et al.* [1] proposent de pallier cette difficulté en associant dans la même molécule un œstrogène et le GLP-1. En effet le GLP-1, en se liant à son récepteur membranaire (GLP-1R), fera pénétrer l'œstrogène dans ses cellules cibles, permettant ainsi d'activer les récepteurs nucléaires des œstrogènes. Deux œstrogènes ont été utilisés à cet effet : le 17 β-œstradiol, conjugué stable pendant 5 jours et, à titre de témoin, l'œstrone, qui se dissocie rapidement au bout de 1,5 h. Testé chez des souris obèses par excès alimentaire, le composé stable s'est avéré plus efficace que le GLP-1 seul ou le composé labile sur la diminution pondérale (qu'accompagne une diminution de l'appétit et de la masse grasseuse). Le composé stable diminue aussi la glycémie, augmente la sensibilité à l'insuline et corrige la dyslipidémie. Il n'augmente pas la densité osseuse, et aucun effet secondaire des œstrogènes n'est observé, ni effet tumorigénique, témoignant de l'absence d'effets du composé stable sur les tissus cibles physiologiques des œstrogènes. Les effets bénéfiques du composé stable dépendent de l'activation du

1. Finn B, *et al. Nat Med* 2012 ; 18 : 1847-56.

Union thérapeutique fructueuse dans le syndrome métabolique

GLP-1R. En effet, les souris obèses dont le gène codant pour GLP-1R a été invalidé sélectivement dans le système nerveux central ne sont plus sensibles au composé stable, ce qui suggère que les œstrogènes agissent sur les neurones produisant la proopiomélanocortine dans l'hypothalamus dont on connaît le rôle dans le contrôle de l'appétit. Les effets du composé stable passent bien par l'activation des récepteurs nucléaires des œstrogènes comme le montre l'activation de l'expression des gènes cibles habituels de ces hormones. Les deux types de récepteurs sont sensibles au composé stable.

Les auteurs ont enfin montré que les effets bénéfiques de ce composé n'étaient pas en relation avec des modifications de la pharmacocinétique qui est la même que celle de GLP-1. Ce travail ouvre la voie à une nouvelle classe thérapeutique associant un peptide et un œstrogène. Reste à savoir si des résultats identiques seront trouvés chez les malades, ce qui serait un succès de la médecine translationnelle. ♦

Raymond Ardaillou

raymond.ardaillou@academie-medecine.fr

La nicotine : mécanisme d'induction de la fibrogenèse

> **La nicotine** est la substance qui crée l'addiction au tabac et contribue donc au développement de multiples pathologies.

C'est une amine tertiaire rapidement absorbée par la peau et les épithéliums, distribuée dans la circulation, majoritairement métabolisée en cotinine, et modifiant la physiologie des cellules qui expriment les récepteurs de l'acétylcholine nicotinique nAChR. Les sous-unités des récepteurs sont associées en protéines pentamériques fonctionnant en canaux ioniques dont le plus étudié est α7-nAChR. Celui-ci favorise le passage du calcium à travers la membrane, activant en aval une signalisation qui contribue à l'angiogenèse, libère des facteurs de croissance et modifie le microenvironnement. Des expériences *in vitro* dans des modèles cellulaires et *in vivo* chez l'animal ont cherché dans quelle mesure la nicotine seule contribue à la fibrogenèse induite par le tabac. Ce bilan est effectué par une équipe médicale de l'université du Texas [1]. La fibrogenèse résulte de l'excès de protéines de la matrice extracellulaire ; spécifique de chaque organe selon le microenvironnement que crée l'épithélium, elle procède par étapes qui sont communes. Le stade initial est une destruction des épithéliums, entre autres de la trachée, mais aussi de l'épithélium rénal. Il y a modification de l'homéostasie ionique, expression de protéines du mésenchyme, libération de protéines pro-inflammatoires. Les cytokines TGF-β1 (*transforming growth factor-β1*) et son récepteur, ainsi que CTGF (*connective tissue growth factor*), et l'action directe de α7-nAChR, stimulent la prolifération des fibroblastes, en dérégulant l'expression des

1. Jensen K, *et al. FASEB J* 2012 ; 26 : 4778-87.
2. Arany I, *et al. Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 301 : F125-33.
3. Wynn TA. *J Clin Invest* 2007 ; 117 : 524-9.

miARN miR-133 et miR-590, et entraînent la sécrétion de collagène. Il y a recrutement de cellules inflammatoires et de polynucléaires neutrophiles dans l'espace alvéolaire avec libération de granules, destruction irréversible des alvéoles que traduit l'emphysème. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) entraîne une réaction inflammatoire des macrophages, des cellules épithéliales et mésangiales, et des cellules hépatiques. Au niveau cellulaire, l'accumulation de collagène dans les fibroblastes entraîne des modifications phénotypiques et des troubles de différenciation dans le cœur, les poumons, les gencives, la prostate, les articulations [3]. Il s'agit donc d'une action de fibrogenèse très pléiotrope touchant cœur, rein, foie, bouche, aggravée encore par le caractère addictif de l'intoxication nicotinique. Les mécanismes cellulaires n'en sont qu'imparfaitement connus mais, dans la composition complexe des cigarettes, la nicotine est sûrement un facteur particulièrement coupable. ♦

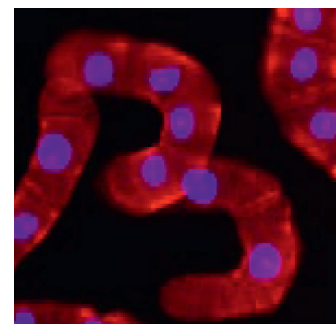
Dominique Labie

Inserm U567 - CNRS UMR 8104

Institut Cochin, Paris, France

dominique.labie@inserm.fr

© Inserm - Emmanuelle Soleilhac





Les anonymes dévoilés...

1. Gymrek M, et al. *Science* 2013 ; 339 : 321-4.

respect de l'anonymat des donneurs d'ADN a été une condition *sine qua non* pour la constitution des collections d'échantillons indispensables au progrès des travaux (à commencer par la célèbre banque du CEPH¹). Ceci est assuré, pour l'essentiel, en supprimant tout lien entre le nom du donneur et l'échantillon. Lorsque des données médicales sont enregistrées (ce qui est bien sûr essentiel pour les études GWAS et plus généralement pour toute tentative de relier génotype et phénotype), ces informations sont hyper-protégées afin d'éviter qu'elles puissent être employées pour identifier la personne concernée.

On pouvait se douter qu'avec les incroyables progrès réalisés dans l'analyse d'ADN cette cloison étanche allait perdre de sa solidité. Et de fait, un récent article paru dans *Science* [1] rapporte l'identification nominale de personnes à partir uniquement de leur séquence (rendue publique par le *1000 Genomes Project*) et de données généalogiques disponibles sur Internet. Pour cela, les auteurs se sont d'abord servi de l'État de résidence (disponible avec les séquences) pour choisir trente-deux donneurs qui habitaient dans l'Utah à l'époque du prélèvement. En croisant cette information avec l'âge au moment du prélèvement (également répertorié), leur cible se réduisait déjà à 10 000 individus. Ils ont alors exploité les données généalogiques que de nombreuses personnes déposent dans des bases de données spécialisées, accompagnées de leurs profils de snip : en examinant les marqueurs du chromosome Y (qui repèrent la lignée paternelle), ils ont

> Depuis les débuts de la génomique, le

alors trouvé le nom de famille pour la moitié des donneurs testés, puis, en utilisant les informations publiques d'état civil, ont précisé les individus en cause. Au total, ils ont pu identifier par cette approche une cinquantaine d'individus à partir de séquences d'ADN censément anonymes.

On voit donc que l'intimité génétique de personnes s'étant prêtées en toute confiance à des projets de recherche peut être compromise, avec des conséquences qui ne sont pas anodines, surtout dans un système de santé qui repose (toujours) largement sur des entreprises - lesquelles souhaitent naturellement minimiser les risques et maximiser les profits. Il va donc falloir réfléchir sérieusement aux moyens d'améliorer la protection des sujets (le *1000 genomes project* a déjà enlevé l'âge et la résidence), et aussi réviser la rédaction des formulaires de consentement éclairé qui jusqu'ici assuraient qu'en aucun cas le donneur ne serait identifiable. Il faudra sans doute aussi envisager des mesures législatives pour nous protéger des conséquences de la révélation de notre patrimoine génétique. ♦

Bertrand Jordan

CoReBio PACA, case 901

Parc scientifique de Luminy,

13288 Marseille Cedex 9, France

✉ brjordan@orange.fr

¹ Centre d'études du polymorphisme humain - Fondation Jean Dausset.

1. Mizutari K, et al. *Neuron* 2013 ; 77 : 58-69.

> Un récent article de *Neuron* [1]

montre pour la première fois la possibilité de régénérer des cellules ciliées cochléaires fonctionnelles, résultat qui ouvre d'évidentes perspectives thérapeutiques (et commerciales) en médecine humaine.

On sait en effet que la destruction de ces cils par l'exposition à des bruits trop intenses (marteau-piqueur, musique trop forte) est irréversible, et tous les efforts faits jusqu'ici pour obtenir leur repousse avaient été infructueux. Mais les auteurs ont exploité les connaissances maintenant très étendues sur la physiologie de l'appareil auditif, suggérant que la voie *Notch* est impliquée dans le blocage de la différenciation des cellules souche de l'oreille interne. Ils ont

sélectionné, par criblage *in vitro* sur des cultures de cellules souches, un inhibiteur particulièrement actif sur cette voie, susceptible donc de réactiver la différenciation des cellules souches en cellules ciliées (LY411575, un inhibiteur commercialement disponible de la sécrétase qui libère le fragment actif de Notch). Ils l'ont alors introduit dans l'oreille moyenne de souris rendues sourdes par deux heures d'exposition à un bruit blanc de 116 décibels : le produit diffuse alors vers l'oreille interne à travers

Le miracle des souris malentendantes

la membrane qui sépare ces deux compartiments. Les auteurs ont pu démontrer l'apparition de nouveaux cils (tout le travail est effectué à l'aide de souches transgéniques *ad hoc* permettant de définir le lignage des différentes cellules), et observer une récupération des capacités auditives de la souris. Cette récupération est modérée : le seuil d'audition, qui se situe vers 30 db avant exposition, passe à 85 après le traumatisme et redescend vers 70 après traitement. L'amélioration est néanmoins réelle, et surtout elle est due à la repousse de cils auditifs. Tous les espoirs sont donc permis (à terme, tout de même) pour les habitués des boîtes de nuit. ♦

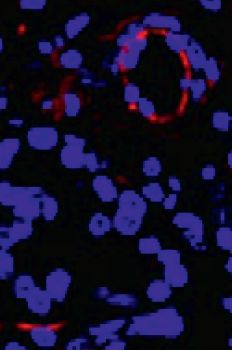
Bertrand Jordan

CoReBio PACA, case 901

Parc scientifique de Luminy,

13288 Marseille Cedex 9, France

✉ brjordan@orange.fr



© Inserm - Nicolae Ghinea

> **Ces dernières années ont vu l'essor d'anticorps thérapeutiques** en oncologie visant à neutraliser l'action de molécules inhibant les réponses immunitaires antitumorales telles que PD-1 (*programmed cell death protein 1*) ou CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*). Dans une étude récemment publiée dans *Cancer Research* [1], Christophe Caux et son équipe (Lyon, France) se sont penchés sur les mécanismes impliquant ICOS (*inducible costimulator*), une molécule costimulatrice exprimée par les lymphocytes T, appartenant à la même famille que CTLA-4 et PD1, dont le ligand (ICOS-L) est exprimé sur les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), une catégorie de cellules dendritiques associée à un mauvais pronostic chez les patients cancéreux. Ces chercheurs ont d'abord démontré, à partir de prélèvements provenant de patientes ayant un cancer du sein, que seuls les lymphocytes T régulateurs (Treg CD4⁺FoxP3^{hi}) infiltrés dans les tumeurs expriment ICOS et que ces lymphocytes prolifèrent *in situ*. Des expériences d'immunohistochimie ont permis d'observer alors une colocalisation de ces Treg avec les pDC BDCA2⁺ (*blood dendritic cell antigen 2*) au sein des tumeurs. Des expériences de coculture *in vitro* avec des pDC préalablement activées par un agoniste du récepteur TLR7 (*Toll like receptor*) ont montré que seuls les Treg prolifèrent dans ces cocultures, contrairement aux lymphocytes T conventionnels dont la prolifération n'est stimulée que par une combinaison anti-CD3/anti-CD28, inefficace envers les Treg. Ainsi, les pDC joueraient un rôle central dans l'expansion sélective des Treg *in situ*, expansion indépendante des signaux CD3/CD28, suggérant l'existence d'un signal costimulateur spécifique aux Treg. Remarquablement, aucune expression d'ICOS-L n'a été observée sur les pDC ;

1. Faget J, et al. *Cancer Res* 2012 ; 72 : 6130-41.

ICOS, une nouvelle cible thérapeutique contre le cancer

l'ajout d'un anticorps neutralisant ICOS dans les cocultures de lymphocytes T CD4⁺ avec des pDC a permis de rétablir cette expression. La présence de cet anticorps bloque également la prolifération des Treg, démontrant que l'interaction ICOS/ICOS-L est essentielle à la prolifération intratumorale de ces cellules. Enfin, la présence de cet anticorps conduit à une forte diminution de la production d'IL(interleukine)-10 par les lymphocytes T CD4⁺ mémoires, sans affecter la sécrétion d'IFN-γ (interféron). En conclusion de l'article, une étude clinique conduite sur 120 patientes présentant un cancer primitif du sein montre qu'une forte expression d'ICOS est associée à un mauvais pronostic et à un taux de rechute important chez ces patientes.

Cette étude a donc permis de décrypter le rôle joué par les pDC et la molécule ICOS dans la prolifération de Treg associés aux tumeurs, et a mis en lumière une nouvelle stratégie thérapeutique d'intérêt dans le cancer du sein, l'inhibition d'ICOS par un anticorps neutralisant. ♦

Claire Deligne

Centre de recherche des Cordeliers
Inserm UMR-S 872, Paris, France

+++++ claire.deligne@gmail.com

Fin de tripartite et retour du scrutin majoritaire ?

> **Clin d'œil aux amis français** dont le système électoral ne connaît pas le système

de coalitions : bipartite, tripartite, voire plus, qui est le quotidien des belges depuis plus d'un demi-siècle. Ainsi en allait-il aussi pour la communication entre cellules nerveuses jusqu'aux années 1990 : les neurones ne communiquaient qu'entre eux au niveau des synapses. Le concept de la synapse tripartite émergea à la suite de la découverte de la libération - dépendante du calcium - de gliotransmetteurs par les astrocytes périssynaptiques, en particulier dans les synapses glutamatergiques. Le glutamate libéré dans ces synapses est détecté par des récepteurs metabotropes au glutamate de type mGluR5 couplés à des protéines G de type Gq/11 et présents dans les astrocytes. De très nom-

1. Sun W, et al. *Science* 2013 ; 339 : 197-200.
2. Grosche A, Reichenbach A. *Science* 2013 ; 339 :152-3.

cerveaux jeunes et des cerveaux adultes, et en étudiant, *in vivo*, la fonctionnalité des astrocytes périssynaptiques. Leur conclusion est claire : on assiste à une diminution drastique de l'expression de mGluR5 une semaine après la naissance chez les souris, et les agonistes de ces récepteurs n'induisent aucune modification de calcium intracellulaire *in vivo* dans les astrocytes adultes. Est-ce donc la fin de la synapse tripartite ? Dans leur analyse des résultats, Grosche et Reichenbach [2] suggèrent des pistes de réflexion et de recherche futures. D'un point de vue physiologique, cette maturation sert peut-être à limiter le nombre de synapses où les astrocytes libèrent des gliotransmetteurs en réponse à une stimulation glutamatergique. D'un point de vue physiopathologique, il semble que l'expression de mGluR5 dans les astrocytes augmente dans plusieurs modèles de maladies neurodégénératives, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles cibles pharmacologiques. Bipartite, tripartite, quadripartite (n'oublions pas les cellules microgliales), cette étude montre une autre facette de la plasticité du cerveau. ♦

Jean-Michel Rigo

Biomed Research Institute
Hasselt University, Belgique

+++++ jeanmichel.rigo@uhasselt.be



breux travaux ont été consacrés à cette synapse tripartite. Tous ont cependant été réalisés, soit en culture *in vitro*, soit sur tranches de cerveau, mais la plupart du temps à partir de jeunes animaux. Dans un article récent publié dans *Science*, Sun et al. [1] ont réétudié la question en comparant l'expression de mGluR5 et de mGluR3 (ce dernier récepteur metabotrope est négativement couplé à l'AMPc et n'induit aucune variation de calcium intracellulaire dans les cellules gliales) dans des



Fraude scientifique : les chiffres

> **Arturo Casadevall, immunologiste de renom, et son collègue Ferric Fang** signent dans *The Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* un article sur l'importance de la fraude dans les publications scientifiques du domaine biomédical [1]. Leur enquête, commentée largement dans *Science* [2], est très rigoureuse : elle analyse les causes de la rétractation de 2 047 articles en langue anglaise (référéncés dans Pubmed) publiés puis retirés par leurs auteurs. Ces causes sont répertoriées dans les registres de *the Office of research integrity* (créé en 1992, et remplaçant le *Office of scientific integrity*), *retraction watch* et les archives des journaux eux-mêmes. La conclusion de l'enquête est inquiétante. Contrairement à certaines études antérieures indiquant un pourcentage élevé d'erreurs expérimentales à l'origine de ces retraits, les auteurs sont formels : l'erreur n'intervient que dans un quart des cas. Plus de 70 % des cas de rétractation dont la cause est connue ont pour origine une attitude délibérément frauduleuse : dans 43 % des cas une fraude ou suspicion de fraude délibérée ($n = 889$), dans 14 % une duplication d'articles ($n = 290$) et dans 10 % un plagiat ($n = 200$), ces deux derniers comportements tendant à décroître en raison de la facilité de leur détection *via* les techniques informatiques. Alors que le premier cas de rétractation date de 1977 (pour un article publié en 1973), ce nombre a été multiplié par quatre depuis 2007 (400 *versus* 150 entre 2002 et 2006 et moins de 50 antérieurement) ; 0,01 % des articles publiés en 2007 seront retirés ultérieurement, une proportion qui a été mutipliée par 10 depuis 1975. Les auteurs responsables sont originaires de 56 pays, mais États-Unis, Allemagne, Japon et Chine sont dans le peloton de tête et dans cet ordre (75 % des cas)... La France n'apparaît pas dans les 10 premiers (lire la suite avant de s'en réjouir ?). La fraude est plus fréquente dans des pays ayant une longue tradition de recherche scientifique, duplication et plagiat concernent surtout des nations où le développement de ce secteur est plus récent. Cela explique

en partie la forte corrélation entre le facteur d'impact du journal et le taux de

1. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109 : 17028-33.
2. Couzin-Frankel J. *Science* 2013 ; 339 : 386-9.

rétractation pour fraude ($R^2 = 0,086$; $p < 0,0001$) ou erreur ($R^2 = 0,11$; $p < 0,0001$) : en tête, *Science*, *Proceedings of the National Academy of Science of USA*, *Journal of Biological Chemistry*, *Nature*, mais aussi *Blood*, *Journal of Immunology*, et, curieusement, *Anesthesia et Analgesia* (5^e, un peu inquiétant...). Pour les auteurs, le bénéfice d'une publication dans des journaux prestigieux incite à la fraude. Duplication et plagiat touchent

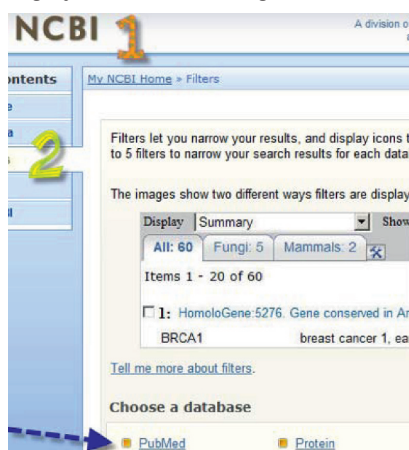
quant à eux surtout des journaux de faible facteur d'impact. Deux ans s'écoulent en moyenne (20 à 29 mois) entre la parution de l'article et son retrait toutes causes confondues, et quatre ans (46,8 mois) dans le cas de fraudes, ce délai résultant du long processus d'investigation (en moyenne 21 mois pour l'*Office of research integrity* dans 285 enquêtes menées de 2001 à 2010). La sous-estimation de la fraude au bénéfice de l'erreur est en partie attribuable aux journaux eux-mêmes qui, très

souvent, ne donnent aucune explication quant à la raison des rétractations. Enfin, il y a des « professionnels » puisque 38 laboratoires totalisent chacun 5 retraits ou plus et sont à l'origine à eux seuls de 43 % des rétractations pour fraude. Arturo Casadevall et ses collègues suggèrent qu'un système de financement fondé sur le « *winner-takes-all* » est en partie responsable de ces conduites, et appellent de leurs vœux l'introduction de nouveaux critères de reconnaissance scientifique. Oui, mais quand ? ♦

Laure Coulombel

médecine/sciences

laure.coulombel@inserm.fr



> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Tarifs d'abonnement *m/s* - 2013

Abonnez-vous

à *médecine/sciences*

Bulletin d'abonnement
page 226 dans ce numéro de *m/s*



